

بررسی تاثیر انرژی باریکه فوتونی و اندازه نانوذرات طلا بر میزان افزایش دز هدف در پرتودرمانی خارجی با استفاده از روش مونت کارلو

حسین خسروی^۱ (Ph.D Student)، بیژن هاشمی^{۱*} (Ph.D)، سیدریح مهدوی^۲ (Ph.D)، پیمان حجازی^۳ (Ph.D)

۱ - گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲ - گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳ - گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: بررسی تاثیر ابعاد مختلف نانوذرات طلا بر ضریب افزایش دز جذبی هدف هنگام پرتودرمانی خارجی با باریکه‌های فوتونی در بازه‌ای از انرژی‌های کیلوولت تا مگاولت با استفاده از روش شبیه‌سازی مونت کارلو. مواد و روش‌ها: برای شبیه‌سازی برهمکنش پرتوهای فوتونی در انرژی‌های مختلف با محلول آب حاوی نانوذرات طلا واقع در یک ناحیه‌ی در بردارنده تومور، از کد MCNPX استفاده شد. ابتدا، فانتوم آبی که در آن توموری به ابعاد $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ به عنوان هدف تعریف شده و حاوی نانوذرات طلا بود شبیه‌سازی شد. سپس ضریب افزایش دز ماکروسکوپیکی ناشی از نانوذرات طلا به ابعاد مختلف، شامل ۱۵، ۵۰ و ۱۰۰ نانومتر، در ناحیه هدف با غلظت ثابت ۷ میلی‌گرم بر گرم هنگام پرتودرمانی خارجی آن با باریکه‌های فوتونی تک انرژی در بازه‌ای از کیلوولت تا مگاولت محاسبه شد.

یافته‌ها: ضریب افزایش دز تومور در حضور نانوذرات طلا برای پرتوهای کیلوولتی از ۱/۶۹ تا ۲/۶۶ و برای پرتوهای مگاولتی از ۱/۰۸ تا ۱/۱۰ به دست آمد. بالاترین ضریب افزایش دز برای فوتون‌ها در انرژی ۵۰ کیلوولت حاصل شد. با افزایش اندازه نانوذرات طلا، ضریب افزایش دز تومور افزایش بیش‌تری پیدا کرد.

نتیجه‌گیری: ضرایب محاسبه شده برای افزایش دز هدف ناشی از نانوذرات طلا برای فوتون‌ها در انرژی‌های کیلوولتی توافق خوبی با مطالعات قبلی داشت. برای فوتون‌های با انرژی مگاولت، بعد از یک کاهش در مرز بین دو ناحیه (آب و محلول آب حاوی نانوذرات طلا)، ضریب افزایش دز تومور به بیش‌ترین مقدارش در عمق‌های ۶/۲ و ۶/۵ سانتی‌متری به ترتیب برای باریکه‌های فوتونی ۲ و ۶ مگاولت رسید.

واژه‌های کلیدی: پرتودرمانی، نانوذرات طلا، ضریب افزایش دز، روش مونت کارلو، دزیمتری پرتوی، پرتوسنجی

مقدمه

با پیشرفت نانوتکنولوژی، از ویژگی افزایش حساسیت پرتویی نانوذراتی مانند نانوذرات طلا برای افزایش بهره درمانی سلول‌های سرطانی استفاده شده است. نانوذرات به صورت ذرات جامد کلوئیدی و در اندازه‌هایی از ۱۰ تا ۲۰۰

نانومتر که ۱۰۰ تا ۱۰۰۰۰ برابر کوچک‌تر از سلول‌های انسانی است، وجود دارند [۲، ۱]. نانوذرات کوچک‌تر از ۵۰ نانومتر به راحتی می‌توانند از غشای سلولی عبور کنند و وارد آن شوند. در حال حاضر از نانوذرات به طور گسترده‌ای جهت درمان سرطان استفاده می‌گردد [۳-۹]. به نظر می‌رسد که طلا

به خاطر سازگاری با محیط بیولوژیکی بدن انسان، بهترین انتخاب برای این منظور باشد [۱۰-۱۳].

در برهمکنش بین پرتو ایکس و نانوذرات فلزی، فوتو الکترون ها و الکترون های ثانویه ایجاد می شود. این الکترون ها در برهمکنش با بافت بیولوژیکی، رادیکال های آزاد تولید می کنند که می توانند به طور مستقیم باعث شکستگی رشته DNA و یا به طور غیر مستقیم باعث مرگ برنامه ریزی شده سلول شوند. به عبارت دیگر می توان نانوذرات طلا را به عنوان چشمه اضافی رادیکال های آزاد در نظر گرفت. بنابراین، انتظار می رود که در حضور نانوذرات طلا، بهره پرتودرمانی، به دلیل افزایش اثر تخریبی در سلول های سرطانی (به خاطر افزایش عوامل مسمویت سلولی)، افزایش یابد [۱۴-۱۶] Ngwa و همکاران [۱۷] اثر حساس کنندگی پرتویی نانوذرات طلا با ابعاد ۵۰ نانومتر بر سلول Hela را برای چشمه های براکی تراپی با انرژی و آهنگ دز پایین، مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه از چشمه I-۱۲۵ جهت تابش دهی به سلول Hela (با و بدون حضور نانوذرات طلا)، استفاده گردید. نتایج به دست آمده نشان داد که اثر بیولوژیکی روی سلول های Hela هنگامی که در حضور نانوذرات طلا با غلظت ۰/۲ mg/ml تحت تابش باشند حدود ۷۰٪ تا ۱۳۰٪ بیش تر از حالتی است که نانوذرات طلا وجود نداشته باشند. همچنین در حالت بدون تابش، نانوذرات طلا کم ترین اثر را بر روی سلول های سرطانی را نشان دادند.

در سال های اخیر، استفاده از نانوذرات طلا یا اختصاراً GNP در پرتودرمانی، با استفاده از آزمایش های تجربی و روش شبیه سازی مونت کارلو در محیط های کشت سلولی، نمونه های حیوانی و فانتوم های انسان نما بارها مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۸-۲۴]. در مطالعه ای که توسط Koger و همکاران انجام شد [۲۴]، اثر نانوذرات طلا بر نسبت/ضریب افزایش دز در رادیوتراپی کمانی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه با استفاده از کد PENELOPE و فوتون های تک انرژی از ۵۰ تا ۱۰۰۰ کیلو الکترون ولت و چند انرژی مورد استفاده در کلینیک، نسبت/ضریب افزایش دز محاسبه و

گزارش شد و نسبت/ضریب افزایش دز برای انرژی ۱۰۰ keV، ۴۰٪ و برای انرژی ۶ MV، ۲۵٪ به دست آمد. اگرچه ایده افزایش دز به وسیله عناصری با عدد اتمی بالا از چند دهه قبل مطرح بوده، ولی سازگاری نانوذرات طلا با سیستم بیولوژیکی دانشمندان را به بررسی های بیش تری در مورد کاربردهای مختلف این مواد در پرتودرمانی متمایل کرده است. نتایج تمام مطالعات انجام شده در این زمینه موید افزایش دز رسیده به تومور در پرتودرمانی با GNP می باشد. اما، نتایج حاصل از برهمکنش انرژی فوتون های تابشی با اندازه GNP هم چنان موضوعی بحث برانگیز است. به عبارت دیگر، در شبیه سازی مونت کارلو از نانوذرات طلا با ابعادی در حدود ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر و در مطالعات بیولوژیکی از این نانوذرات با ابعادی تا ۱/۹ نانومتر استفاده شده است [۹-۱۱]. بیش ترین پارامترهای موثر در شبیه سازی با استفاده از روش مونت کارلو که بررسی و گزارش شده اند عبارتند از: ابعاد بزرگ تر نانوذرات، غلظت مولی بالا و فوتون های اشعه ایکس یا گامای کم انرژی که امکان افزایش دز بیش تری را فراهم کرده اند [۱۸-۲۴].

در انرژی های بالاتر از ۱/۰۲ مگا الکترون ولت، پدیده تولید جفت رخ می دهد و نتیجه آن تولید جفت الکترون و پوزیترون است. به خاطر وجود پراکندگی کامپتون تا انرژی ۵ مگا الکترون ولت، اثر تولید جفت برای انرژی های بالای ۵ مگا الکترون ولت، فرآیند غالب می باشد. بر مبنای نظریات موجود در همه برهمکنش های بالا، به جز پراکندگی کامپتون، سطح مقطع برخورد فوتون در پدیده فوتوالکتریک به Z^4 و در پدیده تولید جفت به $Z^{2.4}$ بستگی دارد. بنابراین، انتظار می رود که در برهمکنش اشعه ایکس و گاما با اتم های طلا، انرژی قابل ملاحظه ای به نانوذرات طلا به صورت الکترون های آزاد و انرژی گرمایی به ماده حاوی این اتم ها منتقل شود [۲۵، ۲۶]. ضریب افزایش دز یا اختصاراً DEF می تواند بر حسب نسبت ضریب جذب جرمی (μ_{en}/ρ) طلا به آب تعریف شود. برای پرتوهای تک انرژی، مقدار DEF به صورت رابطه زیر بیان می گردد [۲۷، ۲۸].

$$DEF = \frac{\left[\frac{\mu_{en}}{\rho} \right]_E^{waters-NP}}{\left[\frac{\mu_{en}}{\rho} \right]_E^{water}} = \frac{w_{NP} \left[\frac{\mu_{en}}{\rho} \right]_E^{NP} + (1 - w_{NP}) \left[\frac{\mu_{en}}{\rho} \right]_E^{water}}{\left[\frac{\mu_{en}}{\rho} \right]_E^{water}}$$

که در آن NP نانوذرات، μ_{en}/ρ ضریب جذب جرمی انرژی، WNP درصد وزنی نانوذرات در مخلوط و E انرژی پرتو تابشی (تک انرژی) است.

نتایج بحث‌انگیز و بعضاً متفاوتی در ارتباط با میزان حساس‌کنندگی نانوذرات طلا در پژوهش‌های اخیر به چشم می‌خورد که می‌تواند ناشی از انجام این مطالعات ناشی از شرایط متفاوت به کار گرفته شده در آن‌ها، نظیر: شکل هندسی، اندازه و غلظت نانوذرات و همچنین نوع سلول، انرژی و نوع اشعه تابشی، باشد. همچنین در اکثر مطالعات قبلی (به ویژه برای نانوذرات طلا با ابعاد کوچک)، از مخلوط اتم‌های طلا با آب به جای نانوذرات طلا استفاده شده است که نمی‌تواند بیانگر شرایط واقعی مساله مورد بررسی باشد [۴-۲۴].

در این مطالعه، با استفاده از کد MCNPX، تاثیر اندازه نانوذرات طلا، به صورتی واقعی که با استفاده از سلول‌های تکرارشونده در حجم تومور ایجاد شده بود، در ضریب افزایش دز جذبی در ناحیه هدف/تومور به هنگام پرتودرمانی آن با باریکه‌های فوتونی تک انرژی در محدوده انرژی‌های مختلف از کیلوولت تا مگاولت بررسی شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از کد MCNPX جهت شبیه‌سازی به روش مونت‌کارلو استفاده شد. ابتدا یک فانتوم آب به ابعاد $20 \times 20 \times 20$ سانتی‌متر مکعب، شبیه‌سازی شد. جهت اعتبارسنجی برنامه شبیه‌سازی، پارامترهای دزیمتری شامل درصد دز عمقی و پروفایل‌های عرضی دز محاسبه شده با کد مونت‌کارلو با اندازه‌گیری‌های حاصل از یک دزیمتر کالیبره شده از نوع اتاقک یونیزان فارمر (ساخت شرکت PTW با حجم‌های $0/15$ و $0/6$ سی‌سی به ترتیب برای نواحی قبل و بعد از انبوهش) مقایسه گردید. بدین منظور کمیت‌های درصد دز عمقی و پروفایل‌های عرضی دز یک دستگاه شتاب‌دهنده

خطی واریان (Clinac 2100C) برای میدانی مربعی به ابعاد $10 \times 10 \text{ cm}^2$ به عنوان اندازه میدان مرجع در روش‌های رادیوتراپی مرسوم) و انرژی‌های ۶ و ۱۸ مگاولت توسط دزیمتر مذکور اندازه‌گیری و با مقادیر محاسبه شده توسط کد مونت‌کارلو مقایسه گردید. از پارامتر اختلاف دز بر حسب درصد برای مقایسه درصد دز عمقی، در قسمت با گرادیان دز پایین پروفایل‌های عرضی دز، و پارامتر فاصله تا توافق بر حسب میلی‌متر، در قسمت‌های با گرادیان بالای پروفایل‌ها، برای مقایسه مقادیر توزیع دز محاسبه شده با مقادیر اندازه‌گیری شده متناظر آن‌ها استفاده شد. برای مقایسه نتایج حاصل از برنامه شبیه‌سازی با اندازه‌گیری‌های عملی از کمیت درصد اختلاف موضعی طبق رابطه زیر استفاده شد.

$$\text{Local dose difference} = 100 \times (|\text{DoseCalculation} - \text{DoseMeasurement}|) / \text{DoseMeasurement}$$

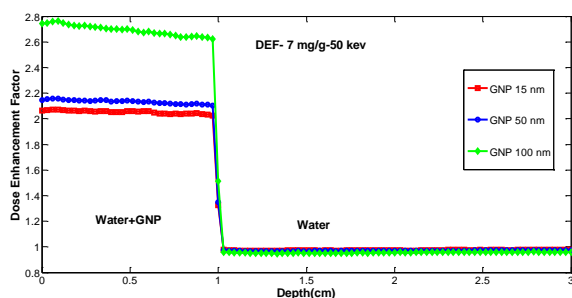
میزان درصد اختلاف بین مقادیر درصد دز عمقی اندازه‌گیری شده و محاسبه شده در عمق‌های بعد از ناحیه انبوهش کم‌تر از ۱٪ بود. این اختلاف در عمق‌های کم‌تر از ناحیه انبوهش به ۳٪ افزایش یافت. بیش‌ترین فاصله تا توافق برای انرژی ۱۸ مگاولت و معادل $1/5$ میلی‌متر بود. با توجه به مقادیر فوق، اختلافات به دست آمده در حد خطای قابل قبول توصیه شده توسط مراجع معتبر بین‌المللی [۲۹، ۳۰] بود.

توموری مکعبی شکل به ابعاد $1 \times 1 \times 1$ سانتی‌متر مکعب در عمق ۵ سانتی‌متری و سطح یک فانتوم آب به ترتیب برای پرتوهای مگاولتی و کیلوولتی شبیه‌سازی شد. جهت انجام شبیه‌سازی، نانوذرات طلا به شکل کروی و به صورتی یکنواخت در داخل حجم تومور توزیع شد. برای انجام این کار، با استفاده از ساختارهای تکرارشونده، ابتدا حجم تومور با شبکه‌هایی به ابعاد $2 \times 2 \times 2$ میلی‌متر مکعب تقسیم‌بندی شد. سپس هر یک از این شبکه‌های ۲ میلی‌متری به شبکه‌های کوچک‌تری به ابعاد $1 \times 1 \times 1$ میکرومتر مکعب، تقسیم‌بندی گردید. در ادامه نانوذرات طلا با ابعاد ۱۵، ۵۰ و ۱۰۰ نانومتر در مرکز شبکه‌های ۱ میکرونی، قرار داده شدند. چگونگی توزیع این نانوذرات در شکل ۱ نشان داده شده است. لازم به ذکر است که برای نانوذرات با ابعاد کوچک‌تر (۱۵ و ۵۰

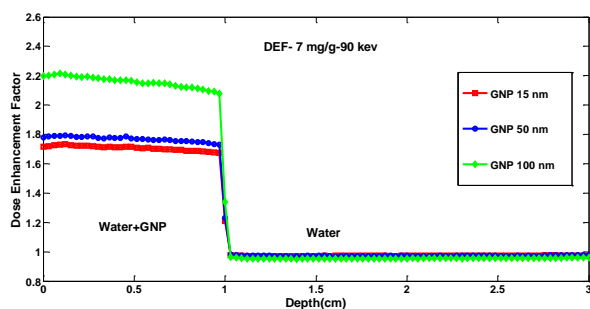
در شبیه‌سازی انجام شده با کد MCNPX تاریخچه هر فوتون تا انرژی ۱ کیلو الکترون ولت دنبال شد. خطای آماری کم‌تر از ۱٪ برای 10^8 تاریخچه ذره، در تمام شبیه‌سازی‌ها به دست آمد.

نتایج

در شکل‌های ۲ و ۳ میزان افزایش دز جذبی در انرژی‌های ۵۰ و ۹۰ کیلو الکترون ولت برای ابعاد مختلف نانوذرات طلا نشان داده شده است. همان‌طور که در این شکل‌ها مشاهده می‌شود، با افزایش قطر نانوذرات طلا، میزان افزایش دز جذبی نیز، افزایش پیدا می‌کند.



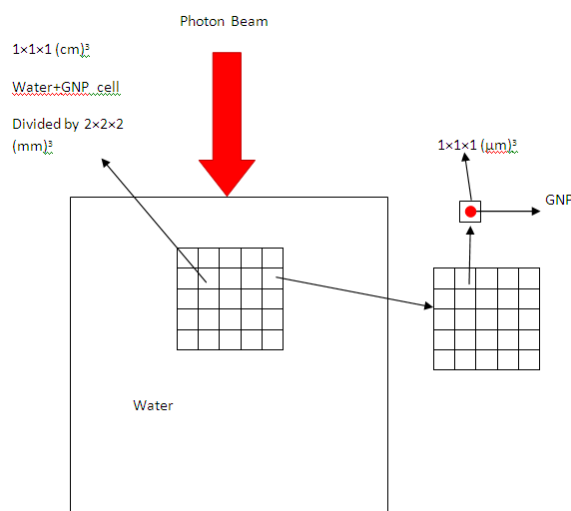
شکل ۲. ضریب افزایش دز جذبی برای نانوذرات طلا با ابعاد مختلف در انرژی ۵۰ کیلو ولت.



شکل ۳. ضریب افزایش دز جذبی برای نانوذرات طلا به ابعاد مختلف در انرژی ۹۰ کیلو ولت.

در شکل‌های ۴ و ۵ میزان افزایش دز جذبی در انرژی‌های ۲ و ۶ مگا الکترون ولت و برای نانوذرات طلا به ابعاد ۵۰ نانومتر، نشان داده شده است. همان‌طور که در این شکل‌ها مشاهده می‌شود، با افزایش عمق ابتدا دز جذبی افزایش و سپس کاهش می‌یابد.

نانومتر) شبکه‌های داخلی به ابعاد کوچک‌تر از ۱ میکرومتر مکعب تقسیم‌بندی شدند تا غلظت مورد نظر (۷ میلی‌گرم بر گرم) از آن به دست آید.



شکل ۱- نمای شماتیک از هندسه شبیه‌سازی شده به وسیله کد MCNPX

در چنین شرایطی، در صورتی که شبکه مکعبی باشد از کارت LAT=1 و در صورتی که شبکه هشت وجهی (منشور) باشد از کارت LAT=2، استفاده می‌شود. این کارت همراه با دو کارت FILL و U در تعریف سلول مورد استفاده قرار می‌گیرد. یک جهان می‌تواند یک شبکه منظم و یا عادی از سلول‌ها باشد. عدد غیر صفر وارد شده برای کارت U مشابه مقدار داده شده به کارت FILL (سلولی که جهان به آن تعلق دارد) است. کارت FILL نشان‌دهنده این است که سلول مورد نظر توسط سلول‌های دارای کارت U، پر شده است. سلول‌های یک جهان می‌تواند متناهی یا نامتناهی باشند، ولی باید تمام فضای داخلی سلول را پر کنند. عدم استفاده از کارت U و یا یک مقدار صفر برای آن به این معنی است که سلول به هیچ جهانی تعلق ندارد. مقادیر جهان از اعداد صحیح تشکیل شده است و به دلخواه توسط کاربر انتخاب می‌شود [۳۱].

در این شبیه‌سازی‌ها، برای حالت‌های کیلوولتی و مگاولتی، به ترتیب پرتوهای فوتونی تک انرژی ۰/۰۵، ۰/۰۹، ۲ و ۶ مگا الکترون ولتی، مورد استفاده قرار گرفت. فاصله چشمه از سطح برای حالت‌های کیلو ولتاژ و مگا ولتاژ، به ترتیب ۲۵ و ۱۰۰ سانتی‌متر، در نظر گرفته شد.

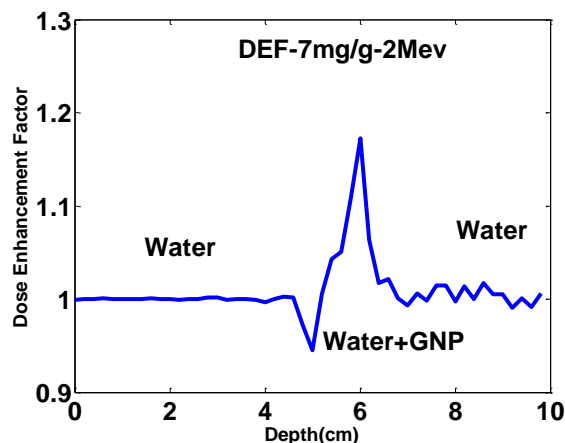
بر اساس مبانی فیزیک نظری، در برهم کنش پرتوهای یونیزان با مواد یا عناصری با عدد اتمی بالا (نظیر طلا) در انرژی‌های پایین (۵۰ و ۹۰ کیلو الکترون ولت و با توجه به انرژی مربوط به لبه‌های جذب لایه‌های اتمی داخلی مربوط)، پدیده غالب در ضریب افزایش دز جذبی در حضور نانوذرات طلا پدیده فوتوالکتریک است. اما، در انرژی‌های بالاتر (۲ و ۶ مگا الکترون ولت) پدیده‌های کامپتون و تولید جفت غلبه دارند و در ضریب افزایش دز جذبی ناشی از حضور این نانوذرات تاثیر دارند.

جدول ۱. متوسط ضریب افزایش دز (DEF) برای انرژیهای مختلف فوتونی در حضور نانو ذرات طلا با ابعاد متفاوت.

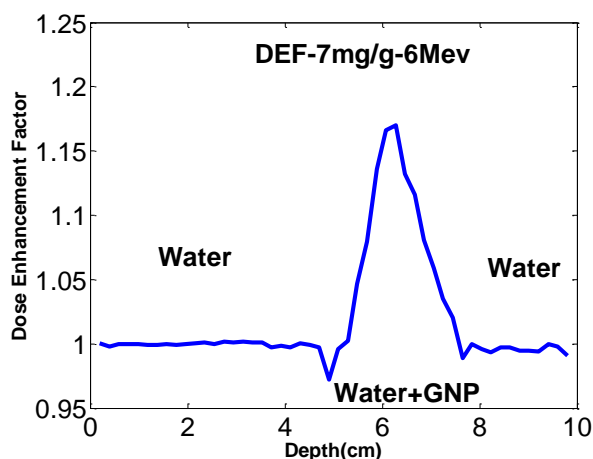
۱۰۰ (nm)	۵۰ (nm)	۱۵ (nm)	ابعاد نانو ذرات طلا انرژی پرتو
۲/۶۶	۲/۱۱	۲/۰۳	۵۰ kV
۲/۱۳	۱/۷۵	۱/۶۹	۹۰ kV
۱/۰۸	۱/۰۸	۱/۰۸	۲ MV
۱/۱۰	۱/۱۰	۱/۱۰	۶ MV

بحث و نتیجه‌گیری

در اکثر مطالعات قبلی از مخلوط اتم‌های طلا با آب به جای نانوذرات طلا استفاده شده است که نمی‌تواند شرایط واقعی مساله مورد بررسی را بیان نماید [۴-۲۴]. اما، در این مطالعه با وجود غلظت کم نانوذرات طلا (۷٪ وزنی) میزان افزایش دز نسبی بیش‌تری نسبت به مطالعات مشابه با روش شبیه‌سازی مونت کارلو [۲۰] به دست آمد. این نتیجه می‌تواند ناشی از در نظر گرفتن نانوذرات طلا به صورتی واقعی در مساله مورد مطالعه (یعنی استفاده از شبکه‌های میکرونی که در آن‌ها نانوذرات طلا قرار داده شده بود) باشد. به عبارت دیگر، با این روش احتمال اندرکنش بین فوتون‌های تابشی با اتم‌های طلا، که به صورت یک ماده چگال درآمده‌اند، نسبت به حالتی که در آن اتم‌های طلا به صورت یک‌نواخت در آب پخش شده‌اند، بیش‌تر می‌شود. بنابراین میزان انرژی واگذار شده به



شکل ۴. ضریب افزایش دز جذبی برای نانو ذرات طلا به ابعاد ۵۰ نانومتر در انرژی ۲ مگا‌ولت.



شکل ۵. ضریب افزایش دز جذبی برای نانو ذرات طلا به ابعاد ۵۰ نانومتر در انرژی ۶ مگا‌ولت.

در جدول ۱ متوسط ضریب افزایش دز برای انرژی‌ها و ابعاد مختلف نانوذرات طلا، آورده شده است. همان‌طور که در این جدول مشاهده می‌شود، برای پرتوهای کیلوولتی با افزایش قطر نانوذرات طلا میزان DEF افزایش می‌یابد. بیش‌ترین ضریب افزایش دز (۲/۶۶) در انرژی ۵۰ کیلو الکترون ولت و برای نانوذرات طلا به ابعاد ۱۰۰ نانومتر به دست آمد. برای پرتوهای مگا‌ولتی، تغییر محسوسی در مقدار DEF با افزایش قطر نانوذرات طلا مشاهده نگردید. ولی، با افزایش انرژی میزان DEF بیش‌تر شد و بیش‌ترین ضریب افزایش دز (۱/۱۰) در انرژی ۶ مگا الکترون ولت به دست آمد.

۶ مگا الکترون ولت بیش‌تر از مقدار آن در انرژی ۲ مگا الکترون ولت می‌باشد (شکل‌های ۵ و ۶). دلیل این پدیده بالاتر بودن میزان تولید جفت در انرژی ۶ مگا الکترون ولت نسبت به انرژی ۲ مگا الکترون ولت می‌باشد.

در سال‌های اخیر، استفاده از GNP در پرتودرمانی، با استفاده از آزمایش‌های مختلف تجربی و شبیه‌سازی مونت‌کارلو، بارها مورد مطالعه قرار گرفته است. اگرچه ایده افزایش دز به وسیله عناصری با عدد اتمی بالا از چند دهه قبل مطرح بوده، ولی سازگاری نانوذرات طلا با سیستم بیولوژیکی، دانشمندان را به بررسی‌های بیش‌تری درباره کاربردهای مختلف این مواد در پرتودرمانی متمایل کرده است. نتایج تمامی مطالعات انجام شده در این زمینه موید افزایش دز رسیده به تومور در پرتو درمانی با GNPs می‌باشد. اما نتایج حاصل از برهمکنش انرژی تابشی با اندازه GNPs هم‌چنان بحث‌برانگیز است. به عبارت دیگر نتایج حاصل از آزمایش‌های تجربی و شبیه‌سازی مونت‌کارلو برای GNPs با ابعاد مشابه متفاوت بوده است [۱۸-۲۴]. برای رسیدن به نظریه‌ای واحد و اجماع در این زمینه ضروری است آزمایش‌های تجربی و محاسباتی بیش‌تری بر روی سلول‌ها و مدل‌های حیوانی مختلف انجام گیرد. در این مطالعه سعی شد تا حدودی به این سوال‌ها پاسخ داده شود. لیکن نتایج این مطالعه محدود به دامنه‌ای از انرژی‌ها و اندازه ذرات و شرایط شبیه‌سازی است که تعریف شده است. بدیهی است برای دستیابی به اجماعی جهانی و کاربرد بالینی نتایج این مطالعه و سایر مطالعات انجام شده، تحقیقات بیش‌تر و وسیع‌تری در این خصوص ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل از نتایج یک رساله دکتری در دانشگاه تربیت مدرس است که توسط نویسنده اول و تحت راهنمایی نویسنده رابط و با مشاوره و مشارکت علمی سایر نویسندگان و با استفاده از حمایت مالی و امکانات سخت افزاری (رایانه ای) گروه فیزیک پزشکی دانشگاه تربیت مدرس انجام شده

محیط در این حالت نیز بیش‌تر از حالتی است که در آن اتم‌های طلا به صورت یک‌نواخت پخش شده‌اند. هم‌چنین تحقیقات کمی در انرژی‌های بالا (مگاولتاژ) در خصوص تاثیر ناشی از حضور نانوذرات طلا در ضریب افزایش دز جذبی انجام شده است که در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق، در محدوده انرژی‌های مگاولتاژ و با توجه به محسوس‌تر شدن بروز پدیده تولید جفتی توان این برهم‌کنش را به عنوان عامل موثر بر میزان ضریب افزایش دز جذبی معرفی کرد.

در انرژی‌های بالا، تقریباً تمام الکترون‌های ایجاد شده در پدیده کامپتون در راستای فوتون تابشی حرکت می‌کنند و انرژی خود را در فاصله دورتری از سطح تومور، واگذار می‌کنند. بر خلاف انتظار در مرز مشترک دو محیط که باید دز جذبی افزایش پیدا کند [۳۲]، شاهد کاهش اولیه دز در حدفاصل دو محیط (آب و محیط آبی حاوی نانوذرات طلا)، هستیم (شکل‌های ۴ و ۵). این پدیده ممکن است ناشی از ماهیت نانوذرات طلا و رفتار فوتون‌های برخوردی با آن باشد. به عبارت دیگر؛ به علت چگال‌تر بودن نانوذرات طلا، نسبت به طلای حجیم یا معمولی، فوتون‌های پراکنده برخوردی با آن الکترون‌هایی با انرژی زیاد تولید می‌کنند که انرژی خود را در عمق‌هایی نسبتاً دور از محل تولید خود به تدریج و با حرکت در عمق ماده از دست می‌دهند. به علت وجود تعداد زیاد نانوذرات طلای موجود در تومور، با افزایش عمق، شار الکترونی و در نتیجه دز جذبی نیز افزایش می‌یابد تا آن‌که به مقدار ماکزیمم خود برسد. در ادامه با کاهش شدت پرتوی فوتونی، تولید الکترون‌های ثانویه نیز کاهش پیدا می‌کند که نتیجه آن کاهش تدریجی دز جذبی در عمق‌های بیش‌تر است.

در پدیده تولید جفت، الکترون‌ها و پوزیترون‌های ایجاد شده در فاصله کوتاهی، نسبت به مکان تولید، انرژی خود را هنگام برخورد با نانوذرات طلا واگذار می‌کنند. این پدیده در انرژی‌های بالاتر (مانند انرژی ۶ مگا الکترون ولت) بیش‌تر نمود می‌یابد (شکل ۵). میزان پهنای در نیمه ماکزیمم در انرژی

coated gold nanoparticles for cancer radiation therapy. *Biomater* 2012; 33: 6408-6419.

[17] Ngwa W, Korideck H, Kassis AI, Kumar R, Sridhar S, Makrigiorgos GM, et al. In vitro radiosensitization by gold nanoparticles during continuous low-dose-rate gamma irradiation with I-125 brachytherapy seeds. *Nanotech Bio Med* 2013; 9: 25-27.

[18] Cho SH. Estimation of tumour dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study. *Phys Med Biol* 2005; 50: N163-173.

[19] Zhang SX, Gao J, Buchholz TA, Wang Z, Salehpour MR, Drezek RA. Quantifying tumor-selective radiation dose enhancements using gold nanoparticles: a Monte Carlo simulation study. *Biomed Microdevices* 2009; 11: 925-933.

[20] Cho SH, Jones BL, Krishnan S. The dosimetric feasibility of gold nanoparticle-aided radiation therapy (GNRT) via brachytherapy using low-energy gamma-/X-ray sources. *Phys Med Biol* 2009; 54: 4889-4905.

[21] Leung MK, Chow JCL, Chithrani BD, Lee MJG, Oms B, et al. Irradiation of gold nanoparticles by x-rays: Monte Carlo simulation of dose enhancements and the spatial properties of the secondary electrons production. *Med Phys* 2011; 38: 624-631.

[22] Lechtman I E, Mashoufi S, Chattopadhyay N, Keller BM, Lai P, Cai Z, et al. A Monte Carlo-based model of gold nanoparticle radiosensitization accounting for increased radiobiological effectiveness. *Phys Med Biol* 2013; 58: 3075-3087.

[23] Khoshgard K, Hashemi B, Arbabi A, Rasaee MJ, Soleimani M. Radiosensitization effect of folate-conjugated gold nanoparticles on HeLa cancer cells under orthovoltage superficial radiotherapy techniques. *Phys Med Biol* 2014; 59: 2249-2263.

[24] Koger B, Kirkby C. Gold nanoparticle enhanced arc radiotherapy: a monte carlo feasibility study. *Med Phys* 2014; 41: 1-2.

[25] Khan FM. The physics of radiation therapy. Fourth Edition, London: Lippincott Williams and Wilkins, 2010.

[26] Gasiorowicz S. Quantum Physics. Third Edition, Hoboken NJ: John Wiley & Sons Inc., 2003.

[27] Esteve F, Corde S, Elleaume H, Adam JF, Joubert A, Charvet AM, et al. Enhanced Radio sensitivity with iodinated contrast agents using monochromatic synchrotron x rays on human cancerous cells. *Acad Radiol* 2002; 9: S540-S543.

[28] Corde S, Joubert A, Adam JF, Charvet AM, Le Bas JF, Esteve F, et al. Synchrotron radiation based experimental determination of the optimal energy for cell radiotoxicity enhancement following photoelectric effect on stable iodinated compounds. *Br J Cancer* 2004; 91: 544-551.

[29] Almond PR, Biggs PJ, Coursey BM, Hanson WF, Huq MS, Nath R, Rogers DW. AAPM, task group 51. protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams. *Med Phys* 1999; 26: 1847-1870.

[30] International Atomic Energy Agency (IAEA). Implementation of the international code of practice on dosimetry in radiotherapy (TRS 398): review of testing results, IAEA-TECDOC-1455, Vienna, Austria: IAEA 2005.

[31] Pelowitz DB (ed). MCNPXTM USER'S MANUAL, version 2.6.0 Report LA-CP-07-1473 Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory, 2008.

[32] Greening JR. Fundamentals of radiation dosimetry. Second Edition, New York, NY: Taylor and Francis Group, 1985.

است. لذا ضروری است از دانشگاه تربیت مدرس برای در اختیار گذاشتن تسهیلات لازم برای انجام این پژوهش تشکر و قدردانی گردد.

منابع

[1] Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol* 2004; 49: N309-315.

[2] Yih TC, Wei C. Nanomedicine in cancer treatment. *Nanotech Bio Med* 2005; 1: 191-192.

[3] Kawasaki ES, Player A. Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer. *Nanotech Bio Med* 2005; 1: 191-192.

[4] Heuvel FV, Locquet JP, Nuyts S. Beam energy considerations for gold nano-particle enhanced radiation treatment. *Phys Med Biol* 2010; 55: 4509-4515.

[5] Butterworth KT, Coulter JA, Jain S, Forker J, McMahon SJ, G Schettino G, et al. Evaluation of cytotoxicity and radiation enhancement using 1.9 nm gold particles: potential application for cancer therapy. *Nanotechnology* 2010; 21: 295101.

[6] Bahreyni MT, Ghorbani M, Mehrpouyan M, Akbari F, Sobhkhiz L, Meigooni AS. A monte carlo study on tissue dose enhancement in brachytherapy: a comparison between gadolinium and gold nanoparticles. *Australas Phys Eng Sci Med* 2012; 35: 177-185.

[7] Coulter JA, Jain S, Butterworth KT, Taggart LE, Dickson GR, McMahon SJ, et al. Cell type-dependent uptake, localization, and cytotoxicity of 1.9 nm gold nanoparticles. *Int J Nanomed* 2012; 7: 2673-2685.

[8] Jain S, Hirst DG and O'Sullivan JM. Gold nanoparticles as a novel agent for cancer therapy. *Br J Radiol* 2014; 85: 101-113.

[9] Cruje C, Chithrani BD. Integration of peptides for enhanced uptake of PEGylated gold nanoparticles. *J Nanosci Nanotech* 2015; 15: 2125-2131.

[10] Hirsch LR, Stafford RJ, Sershen NJ. Nanoshell assisted tumor ablation using near infrared light under magnetic resonance guidance. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 113549-113554.

[11] Berbeco RI, Korideck H, Kumar R, Sridhar S, Detappe A, Ngwa W, et al. Targeted gold nanoparticles as vascular disrupting agents during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: s198.

[12] Wolfea T, Chatterjeea D, Leea J, Granta JD, Bhattaraia S, Tailora R, et al. Targeted gold nanoparticles enhance sensitization of prostate tumors to megavoltage radiation therapy in vivo. *Nanotech Bio Med* 2015; 11: S1549.

[13] Rengan AK, Bukhari AB, Pradhan A, Malhotra R, Banerjee R, Srivastava R, et al. In vivo analysis of biodegradable liposome gold nanoparticles as efficient agents for photothermal therapy of cancer. *Nano Lett* 2015; 15: 842-848.

[14] Loo C, Lowery A, Halas N. Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy. *Nano Lett* 2005; 5: 709-711.

[15] Jain S, Coulter JA, Hounsell AR, Butterworth KT, McMahon SJ, Hyland WB, et al. Cell-Specific Radiosensitization by Gold Nanoparticles at Megavoltage Radiation Energies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 531-539.

[16] Zhanga XD, Wua D, Shena X, Chena J, Suna YM, Liua PX, et al. Size-dependent radiosensitization of PEG-

Target dose enhancement factor alterations related to interaction between the photon beam energy and gold nanoparticles' size in external radiotherapy: using Monte Carlo method

Hossein Khosravi (Ph.D Student)¹, Bijan Hashemi (Ph.D)^{*1}, Seyed Rabie Mahdavi (Ph.D)², Payman Hejazi (Ph.D)³

1 – Dept. of Medical Physics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

2 – Dept. of Medical Physics, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3 – Dept. of Medical Physics, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

(Received: 25 Dec 2014; Accepted: 22 Aug 2015)

Introduction: To study the effects of various sizes of gold nanoparticles (GNPs) on the target tissue dose enhancement factor at the time of external radiotherapy with various photon beam energies ranged from kilovolts (kVs) to Megavolts (MV) by using Monte Carlo (MC) method.

Materials and Methods: MCNPX code was used for simulating the interaction of photon beams with various levels of energy with water solution including various sizes of GNPs at a presumptive region including a tumor. Initially, a water phantom including GNPs, which consisted a tumor with a size of 1×1×1 cm³ was simulated. The phantom was irradiated with various external monoenergetic photon beam ranged from kVs to MVs. The macroscopic dose enhancement factor (DEF) of the tumor due to the presence of various sizes of GNPs (15, 50, and 100 nm) at a concentration of 7 mg/g was calculated.

Results: The tumor (target) DEF at the presence of the GNPs was obtained within the range of 1.69 to 2.66 kV and 1.08 to 1.10 MV photon beam. The highest DEF was found at 50 kV photon beam. The target DEF was increased with the increase in GNPs size.

Conclusion: The calculated target DEFs at the presence of GNPs for photon beam energies in kV were similar to the previous studies. For the photon beam energies in MV, after a decrease at the interface of two regions of pure water and solution including the GNPs, DEF the tumor was increased and with 2 and 6 MV energies reached to its maximum at the depths 6.2 and 6.5 cm, respectively.

Keywords: Radiotherapy, Gold nanoparticles (GNPs), Dose enhancement factor (DEF), Monte Carlo method, radiation dosimetry, radiometry

* Corresponding author. Tel: +98 21 8288892

bhashemi@modares.ac.ir